

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年6月12日 (12.06.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/047573 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/4245, A61P 3/10, 5/50, 9/12 // C07D 413/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/12579

(22) 国際出願日: 2002年12月2日 (02.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-369271 2001年12月3日 (03.12.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 川原 公規 (KAWAHARA, Kiminori) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファーマ

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,

[統葉有]

(54) Title: INSULIN RESISTANCE IMPROVING AGENTS

(54) 発明の名称: インスリン抵抗性改善剤

(57) Abstract: Drugs having a high safety and exerting excellent effects of, for example, improving insulin resistance on a large number of patients suffering from diseases in association with insulin resistance such as diabetes. Namely, insulin resistance improving agents, sugar tolerance failure relieving agents, preventives/remedies for diabetes and hyperinsulinemia, etc. which contain 2-ethoxy-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or its salt.

(57) 要約:

本発明は、インスリン抵抗性に伴う糖尿病などの疾患を患った多くの患者に対し、安全性に優れ、インスリン抵抗性の改善作用などに優れた効果を発揮する薬剤等に関し、2-エトキシ-1-[[2'-(5-オキソ-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなるインスリン抵抗性改善剤、耐糖能異常改善剤、糖尿病および高インスリン血症などの予防・治療剤などを提供する。

WO 03/047573 A1





TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## インスリン抵抗性改善剤

## 技術分野

本発明は、2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる、インスリン抵抗性（感受性）改善剤、耐糖能異常改善剤、糖尿病（例えば、I.I型糖尿病等）および高インスリン血症などの予防・治療剤などに関する。

## 背景技術

近年、糖尿病患者数は増加の一途をたどっており、重大な社会問題となっている。糖尿病の大半を占めるI.I型糖尿病は、膵 $\beta$ 細胞からのインスリンの分泌低下とインスリン標的臓器である骨格筋、肝臓、脂肪組織等でのインスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）が合わさってインスリン作用の低下が起こり、高血糖に至るものである。インスリン分泌低下は主に遺伝的に規定されている可能性が高く、インスリン抵抗性には遺伝素因と共に過食、高脂肪食、運動不足などの環境因子に起因する肥満が大きく関与すると考えられている。肥満に伴うインスリン抵抗性の存在は、その代償として高インスリン血症を招くことになる。生体は肥満によって生じるインスリン抵抗性に対してインスリンを過剰分泌することにより対応するが、インスリン抵抗性が持続すると膵 $\beta$ 細胞が疲弊し、インスリン分泌能が徐々に低下し、糖尿病状態に進行する。高血糖状態が持続すると、ブドウ糖自身が膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌、末梢でのインスリン抵抗性を増大させ、ブドウ糖毒性が発揮される。ここに悪循環が形成され、障害の程度が更に悪化する。

2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸（以下、化合物Aと略称する場合がある）は、アンジオテンシンII拮抗作用を有し、高血圧症、心臓病、脳卒中、腎疾患、動脈硬化などの循環器系疾患などに対し優れた治療効果を有する化合物であることが知られているが（特開平5-271228号公報）、インスリン抵抗性改善剤

として優れた効果を奏することは知られていない。

インスリン抵抗性は肥満、糖尿病ばかりでなく、高血圧症、高脂血症、動脈硬化症の成因の一つでもあり、その機序として上述した代償性高インスリン血症の関与が考えられている。また、糖尿病、高脂血症、高血圧症、肥満が互いに合併しやすいことは知られているが、それらに共通する因子としてインスリン抵抗性が挙げられる。従って、インスリン抵抗性を改善する薬剤は糖尿病（例、Ⅱ型糖尿病）、高血圧症、高脂血症などの生活習慣病の予防・治療薬として極めて有用であると考えられる。本発明は、インスリン抵抗性に伴う糖尿病などの疾患を患った多くの患者に対し、安全性に優れ、インスリン抵抗性の改善作用などに優れた効果を発揮する薬剤等を提供するものである。

#### 発明の開示

本発明者らは、種々検討した結果、化合物Aのインスリン抵抗性に対する影響について高血圧自然発症ラットを用いたグルコース・クランプ法により初めて検討した結果、化合物Aが意外にもその特異な化学構造に基づいて優れたインスリン抵抗性改善作用を有すること、そして化合物Aがインスリン抵抗性改善剤、ひいては耐糖能異常改善剤、糖尿病および高インスリン血症などの予防・治療剤などとして極めて有用であることを見出した。

すなわち、本発明は、

- (1) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなるインスリン抵抗性改善剤、
- (2) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる耐糖能異常改善剤、
- (3) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる糖尿病の予防・

治療剤、

(4) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる高インスリン血

5 症の予防・治療剤、

(5) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなるインスリン抵抗性を伴う高血圧症の予防・治療剤、

10 (6) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる耐糖能異常を伴う高血圧症の予防・治療剤、

15 (7) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる糖尿病を伴う高血圧症の予防・治療剤、

20 (8) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる高インスリン血症を伴う高血圧症の予防・治療剤、

25 (9) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる、高血圧症に併するインスリン抵抗性の改善剤、

(10) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる、高血圧症に併する耐糖能異常の改善剤、

(11) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる、高血圧症に合併する糖尿病の予防・治療剤、

5 (12) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる、高血圧症に合併する高インスリン血症の予防・治療剤、

10 (13) 空腹時血糖値が126mg/dl以上の高血圧症患者の高血圧症治療用である、2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる高血圧症の治療剤、

15 (14) 空腹時血糖値が126mg/dl以上の高血圧症患者に2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を投与することを特徴とする高血圧症の治療方法、

20 (15) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするインスリン抵抗性の改善方法、

25 (16) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする耐糖能異常の改善方法、

(17) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする糖尿病の予防・治療方法、

(18) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高インスリン血症の予防・治療方法、

5 (19) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするインスリン抵抗性を伴う高血圧症の予防・治療方法、

(20) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする耐糖能異常を伴う高血圧症の予防・治療方法、

10 (21) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする糖尿病を伴う高血圧症の予防・治療方法、

15 (22) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高インスリン血症を伴う高血圧症の予防・治療方法、

20 (23) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高血圧症に合併するインスリン抵抗性の改善方法、

25 (24) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高血圧症に合併する耐糖能異常の改善方法、

(25) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロ-1,

2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高血圧症に合併する糖尿病の予防・治療方法、

(26) 2-エトキシー-1-[ [2' - (5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1,

5 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高血圧症に合併する高インスリン血症の予防・治療方法、

(27) インスリン抵抗性改善剤を製造するための2-エトキシー-1-[ [2'

- (5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル  
10 ) ビフェニル-4-イル] メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(28) 耐糖能異常改善剤を製造するための2-エトキシー-1-[ [2' - (5-  
オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(29) 糖尿病の予防・治療剤を製造するための2-エトキシー-1-[ [2' -  
(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)  
ビフェニル-4-イル] メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

20 (30) 高インスリン血症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシー-1-[ [2' - (5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(31) インスリン抵抗性を伴う高血圧症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシー-1-[ [2' - (5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(32) 耐糖能異常を伴う高血圧症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシー-1-[ [2' - (5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジア

ゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(33) 糖尿病を伴う高血圧症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(34) 高インスリン血症を伴う高血圧症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(35) 高血圧症に合併するインスリン抵抗性の改善剤を製造するための2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(36) 高血圧症に合併する耐糖能異常の改善剤を製造するための2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(37) 高血圧症に合併する糖尿病の予防・治療剤を製造するための2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(38) 高血圧症に合併する高インスリン血症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用、

(39) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容さ

れる担体を含有するインスリン抵抗性改善医薬組成物、

(40) 上記(39)記載の組成物、および該組成物をインスリン抵抗性の改善用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

5 (41) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容される担体を含有する耐糖能異常改善医薬組成物、

10 (42) 上記(41)記載の組成物、および該組成物を耐糖能異常の改善用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

15 (43) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容される担体を含有する糖尿病の予防・治療医薬組成物、

(44) 上記(43)記載の組成物、および該組成物を糖尿病の予防・治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

20 (45) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容される担体を含有する高インスリン血症の予防・治療医薬組成物、

25 (46) 上記(45)記載の組成物、および該組成物を高インスリン血症の予防・治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

(47) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキゾ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容される担体を含有する、インスリン抵抗性を伴う高血圧症の予防・治療医薬組成物。

(48) 上記(47)記載の組成物、および該組成物をインスリン抵抗性を伴う高血圧症の予防・治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

(49) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,

5 2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容される担体を含有する、耐糖能異常を伴う高血圧症の予防・治療医薬組成物、

(50) 上記(49)記載の組成物、および該組成物を耐糖能異常を伴う高血圧症の予防・治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

(51) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,  
2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容される担体を含有する、糖尿病を伴う高血圧症の予防・治療医薬組成物、

15 (52) 上記(51)記載の組成物、および該組成物を糖尿病を伴う高血圧症の予防・治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

(53) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,

20 2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容される担体を含有する、高インスリン血症を伴う高血圧症の予防・治療医薬組成物、

(54) 上記(53)記載の組成物、および該組成物を高インスリン血症を伴う高血圧症の予防・治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

25 (55) 2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,  
2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容される担体を含有する、高血圧症に合併するインスリン抵抗性の改善医薬組成物、

(56) 上記(55)記載の組成物、および該組成物を高血圧症に合併するイン

スリン抵抗性の改善用途に使用することができる、または使用すべきであること  
を記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

(57) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,

2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H  
5-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容さ  
れる担体を含有する、高血圧症に合併する耐糖能異常の改善医薬組成物、

(58) 上記(57)記載の組成物、および該組成物を高血圧症に合併する耐糖  
能異常の改善用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載  
した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

10 (59) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,  
2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H  
-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容さ  
れる担体を含有する、高血圧症に合併する糖尿病の予防・治療医薬組成物、

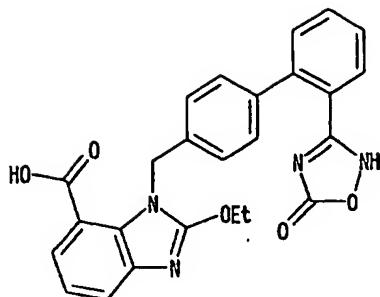
15 (60) 上記(59)記載の組成物、および該組成物を高血圧症に合併する糖尿  
病の予防・治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記  
載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ、

(61) 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロー-1,  
2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H  
-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、および薬理学的に許容さ  
れる担体を含有する、高血圧症に合併する高インスリン血症の予防・治療医薬組  
成物、および

(62) 上記(61)記載の組成物、および該組成物を高血圧症に合併する高イ  
ンスリン血症の予防・治療用途に使用することができる、または使用すべきであ  
ることを記載した、該組成物に関する記載物を含む商業パッケージなどに関する。

25 本発明のインスリン抵抗性改善剤、耐糖能異常改善剤または糖尿病および高イ  
ンスリン血症などの予防・治療剤など(以下、インスリン抵抗性改善剤等と略称  
する場合がある)に用いられる2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2,  
5-ジヒドロー-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イ  
ル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸(化合物A)は、

式：



で示される化合物である。

本発明で用いられる化合物Aはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩 5 であってもよい。このような塩としては、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの 10 有機アミン類、またはアルギニン、リジンおよびオルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩や、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、磷酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、またはアスパラギン酸およびグルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩は、毒性も低く、そのまま、あるいは自体公知の方法により薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど）に対して、安全なインスリン抵抗性改善剤等として用いる 20 ことができる。

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、

着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロ

スナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マヌニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、徐放剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、硝子体内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について

詳述する。

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的としてコーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

10 該コーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

15 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE [オイドラギットE (商品名)、ロームファルマ社]、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

20 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテート サクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL [オイドラギットL (商品名)、ロームファルマ社]、メタアクリル酸コポリマーLD [オイドラギットL-30D55 (商品名)、ロームファルマ社]、メタアクリル酸コポリマーS [オイドラギットS (商品名)、ロームファルマ社]などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

前記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてよい。

注射剤は、有効成分を、例えば、分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リングル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてよい。

医薬組成物中における化合物Aまたはその塩の含有量は製剤全体に対して通常約0.01～約99.9重量%、好ましくは約0.1～約50重量%である。

化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、哺乳動物、特にインスリン抵抗性の成人（体重50kg）に経口投与する場合、有効成分である化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩を通常1回量として約0.001～500mg、好ましくは0.1～50mg、より好ましくは5～50mgであり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

また、本発明は、上記医薬組成物、ならびに上記組成物の使用用途、使用方法および/または用量等を記載した上記組成物に関する記載物を含む商業パッケー

ジを包含する。

化合物Aは、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化し、インスリン抵抗性を軽減するとともにインスリン作用を増強させ、耐糖能改善作用を有していることから、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し、インスリンが関与する疾患の改善剤あるいは予防および／または治療剤として用いられる。このような疾患としては、例えば、インスリン抵抗性、耐糖能異常；インスリン非依存性糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性を伴うII型糖尿病、耐糖能異常を伴うII型糖尿病などの糖尿病；高インスリン血症、インスリン抵抗性を伴う高血圧症、耐糖能異常を伴う高血圧症、糖尿病（例、II型糖尿病など）を伴う高血圧症、高インスリン血症を伴う高血圧症、高血圧症に合併するインスリン抵抗性、高血圧症に合併する耐糖能異常、高血圧症に合併する糖尿病、高血圧症に合併する高インスリン血症、糖尿病性合併症〔例、細小血管症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壞疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、糖尿病性脳血管障害、糖尿病性末梢血行障害、糖尿病性高血圧症など〕、糖尿病性悪液質、糖尿病性ネフロパシーなどの各種合併症などが挙げられる。

また、生理活性化合物としての化合物Aまたはその塩の適用対象となる疾患としては、例えば、アンジオテンシンII受容体を介して発現する血管の収縮および増殖や臓器障害により、アンジオテンシンIIの存在により、あるいはアンジオテンシンIIが存在すると誘発される因子により、発症するまたは発症が促進される疾患などが挙げられる。

このような疾患としては、例えば、高血圧症、血圧日内変動異常、心疾患（例、心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞など）、脳血管障害（例、無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、脳梗塞など）、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症（例、神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋

梗塞後の心不全進行、腎疾患（例、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害など）、アテローム性を含む動脈硬化症（例、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、血管肥厚、インターベンション（例、経皮的冠動脈形成術、5 ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患（例、緑内障、高眼圧症など）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患（例、深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈10 硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノ一病、バージャー病など）、代謝・栄養障害（例、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症など）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、中枢神経障害（例、脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、15 脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神状態、精神疾患（例、うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髓炎、骨膜炎等の関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；20 肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など）、アレルギー疾患（例、アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（例、25 慢性を含む肝炎、肝硬変など）、門脈圧亢進症、消化器疾患（例、胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、肺炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、食道や胃の静脈瘤破裂など）、血液・造血器疾患（例、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、骨疾患（例、骨折、再骨折、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬

直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など)、固形腫瘍、腫瘍(例、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器(例、胃、腸など)癌など)、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患(例、アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症など)、クロイツフェルト-ヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患(例、膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など)、婦人科疾患(例、更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など)、環境・職業性因子による疾患(例、放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など)、呼吸器疾患(例、かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など)、感染症(例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチャ感染症、細菌感染症など)、毒血症(例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群など)、耳鼻咽喉疾患(例、メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など)、皮膚疾患(例、ケロイド、血管腫、乾癬など)、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患などが挙げられる。

また、長期的にアンジオテンシンIIの作用を抑制することにより、成人病や老化などに伴うさまざまな疾患の原因となる生体機能および生理作用の障害または異常を改善または亢進を抑制し、これらに起因する疾患または病態の一次および二次予防または進展を抑制できる。このような生体機能および生理作用の障害または異常としては、例えば、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、循環障害(例、末梢、脳、微小循環など)、脳血液閥門の障害、食塩感受性、凝固・線溶系異常、血液・血球成分の性状異常(例、血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度の上昇など)、増殖因子やサイトカイン(例、PDGF、VEGF、FGF、インターロイキン、TNF- $\alpha$ 、MCP-1など)の産生および作用亢進、炎症系細胞の産生および浸潤亢進、フリーラジカルの産生亢進、脂肪沈着促進、内皮機能障害、内皮、細胞および臓器障害、浮腫、平滑筋などの細胞の形態変化(増殖型などへの形態変化)、血管作動性物質や血栓誘発物質(例、エンドセリン、トロンボキサンA<sub>2</sub>など)の産生および機能亢進、血管など

の異常収縮、代謝異常（例、血清脂質異常、血糖異常など）、細胞などの異常増殖、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）などが挙げられ、なかでも、種々の疾患に伴う臓器障害（例、脳血管障害およびそれに伴う臓器障害、循環器疾患に伴う臓器障害、糖尿病に伴う臓器障害、インターベンション後の臓器障害など）の一次および二次予防・治療剤として用いることができる。したがって、インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病、高インスリン血症の患者が上記疾患を併発している場合にも本発明のインスリン抵抗性改善剤等を有利に用いることができる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGTT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 未満または $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGTT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 未満であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 以上 $200\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時

血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 以上 $126\text{ mg/dl}$ 未満の状態を I F G (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHO の報告によれば、該 I F G (Impaired Fasting Glucose) のうち、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満である状態を I F G (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

化合物 A は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、 I F G (Impaired Fasting Glucose) および I F G (Impaired Fasting Glycemia) の改善剤あるいは予防・治療剤として、さらに上記判定基準（例えば、空腹時血糖値が $126\text{ mg/dl}$ ）以上の高血圧症患者の高血圧症の治療剤としても用いられる。さらに、化合物 A は、境界型、耐糖能異常、 I F G (Impaired Fasting Glucose) または I F G (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

本発明のインスリン抵抗性改善剤等は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合せて用いることができる。この際、本発明のインスリン抵抗性改善剤等および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。

また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、化合物 A 1 重量部に対し、併用薬剤を $0.01\sim100$  重量部用いればよい。

なお、糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、他のインスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、G I - 2 6 2 5 7 0、J T T - 5 0 1、M C C - 5 5 5、Y M - 4 4 0、K R P - 2 9 7、C S - 0 1 1、F K - 6 1 4 等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボ-

ス、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、プロホルミン等)、インスリン分泌促進剤[例、スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリプゾール等)、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等]、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、フォスフォチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98等)、 $\beta$ 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレstatt、エパルレstatt、ゼナレstatt、ゾポルレstatt、ミナルレstatt、フィダレstatt、SNK-860、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF等)、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアブリド、メキシレチン等)等が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、例えば、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩等)等)、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラー系化合物(例、ベザフィブラー、クロフィブラー、シンフィブラー、クリノフィブラー等)等が挙げられる。

降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリ

ル、エナラブリル、デラブリル等)、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキソミル等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、膵リパーゼ阻害薬(例、オルリストット等)、 $\beta$ 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリジン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ピンクリスチン、ピンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル

誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）などが挙げられ、中でも IL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール（alfacalcidol）、カルシトリオール（calcitriol）、エルカルトニン（elcalcitonin）、サケカルシトニン（calcitonin salmon）、エストリオール（estriol）、イプリフラボン（ipriflavone）、パミドロン酸二ナトリウム（pamidronate disodium）、アレンドロン酸ナトリウム水和物（alendronate sodium hydrate）、インカドロン酸二ナトリウム（incadronate disodium）等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えば、タクリン（tacrine）、ドネペジル（donepezil）、リバスチグミン（rivastigmine）、ガランタミン（galantamine）等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えば、アポモルフィン（apomorphine）、クエン酸シルデナフィル（sildenafil citrate）等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば、塩酸フラボキサート（flavoxate hydrochloride）、塩酸オキシブチニン（oxybutynin hydrochloride）、塩酸プロピベリン（propiverine hydrochloride）等が挙げられる。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー（Journal of Clinical Oncology）、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメザン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔プリティッシュ・ジャー

ナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer) 、第68巻、314～318頁、1993年] 、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

5 併用薬剤は、好ましくは、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤 (好ましくは、スルホニルウレア剤) などである。特に、塩酸ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善剤が好ましい。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合せて用いてよい。

10 **発明を実施するための最良の形態**

以下に実施例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

本発明におけるインスリン抵抗性改善剤等は、例えば、次のような処方によつて製造することができる。

15 **(実施例)**

**実施例1 カプセル剤**

(1) 化合物A	30 mg
(2) ラクトース	90 mg
(3) 微結晶セルロース	70 mg
20 (4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg
	1カプセル 200 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

**実施例2 錠剤**

(1) 化合物A	30 mg
(2) ラクトース	35 mg
(3) コーンスターク	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg

1錠 250mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

(実験例)

5 実験例1：高血圧自然発症ラット（SHR）におけるインスリン感受性の評価

(1) 実験方法

インスリン抵抗性評価には23週齢の高血圧自然発症ラット（SHR）を用いた。

Vehicle (0.5%メチルセルロース溶液投与)、化合物A (0.3および1mg/kg

/day) を2週間経口投与し、その後グルコース・クランプ法によるインスリン感

10 受性評価試験を実施した。薬物投与開始前の血糖値、血漿インスリン値を基に各パラメータが均等になるように群分けを行った。SHRはグルコース・クランプ法実施前日の夕方から絶食した。

グルコース・クランプ法は以下の手順で行った。ラットをペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg i. p.) で麻酔し、採血用およびインスリン [ノボリンR注

15 40 (商品名)、ノボノルディスクファーマ社] 静注用およびグルコース [大塚糖液50% (商品名)、大塚製薬株式会社] 静注用のカテーテル [PR45 (商品名)、

株式会社夏目製作所] をそれぞれ右総頸動脈、左大腿静脈および右大腿静脈に留置した。血糖値は簡易血糖測定装置 [アドバンテージII (商品名)、ロシュ社] を用いて測定した。ペリスタポンプ [MINIPULS 3 (商品名)、Gilson社] を用い

20 てインスリンを40、20 mU/kg/minの注入速度でそれぞれ5、3分間連続して持続注入して高インスリン状態とし、その後は8 mU/kg/minで高インスリン状態を維持した。グルコースは別のペリスタポンプを用いて血糖の初期値±10%の範囲内を維持するように静脈内に持続注入した。グルコースはインスリン注入開始後10分から持続静注し、グルコース注入速度は、5分ごとに行う血糖測定後に変更した。

25 90分間グルコースを持続注入し、注入開始後50分から90分までの40分間のグルコース注入速度の平均値を算出し、インスリン感受性の指標 (M-value) とした。

M-valueが高いほど、インスリン感受性が高い（インスリン抵抗性が改善されている）ことを意味する。統計解析にはWilliamsの検定を用い、2.5%未満の危険率をもって有意とした。

## (2) 結果

Vehicle投与群 (n=10) 、化合物A 0.3 mg/kg投与群 (n=10) および化合物A 1 mg/kg投与群 (n=10) でのM-valueはそれぞれ5.9±0.5、7.8±0.5および8.6±0.6 mg/kg/minであり、化合物A 0.3 mg/kg投与群から有意な増加が認められた。

5 以上の結果から、SHRにおいて化合物Aは用量に依存したインスリン感受性増強作用を示すことが明らかになった。

## 産業上の利用可能性

本発明のインスリン抵抗性改善剤等を用いることにより、哺乳動物のインスリン抵抗性、高血圧症でのインスリン抵抗性等を有効に改善することができる。また、本発明のインスリン抵抗性改善剤等は安全性にも優れており、かつ医薬品としての性質も優れている。

本発明の有効成分である2-エトキシ-1-[2'-(5-オキゾ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩は、優れたインスリン抵抗性改善作用を有し、例えば、インスリン抵抗性改善剤、耐糖能異常改善剤、糖尿病（例えば、ⅠⅠ型糖尿病等）および高インスリン血症の予防・治療剤、インスリン抵抗性を伴う高血圧症の予防・治療剤、耐糖能異常を伴う高血圧症の予防・治療剤、糖尿病を伴う高血圧症の予防・治療剤、高インスリン血症を伴う高血圧症の予防・治療剤、高血圧症に合併するインスリン抵抗性の改善剤、高血圧症に合併する耐糖能異常の改善剤、高血圧症に合併する糖尿病の予防・治療剤、高血圧症に合併する高インスリン血症の予防・治療剤、空腹時血糖値が126 mg/dl以上の高血圧症患者の高血圧症の治療剤等として有用である。

25 本願発明は日本で出願された特願2001-369271を基礎としており、それらの内容は本明細書中に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

1. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなるインスリン抵抗性改善剤。
2. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる耐糖能異常改善剤。
3. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる糖尿病の予防・治療剤。
4. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる高インスリン血症の予防・治療剤。
5. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなるインスリン抵抗性を伴う高血圧症の予防・治療剤。
6. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる耐糖能異常を伴う高血圧症の予防・治療剤。
7. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる糖尿病を伴う高血圧症の予防・治療剤。

8. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる高インスリン血症を伴う高血圧症の予防・治療剤。

5 9. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる、高血圧症に合併するインスリン抵抗性の改善剤。

10. 10. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる、高血圧症に合併する耐糖能異常の改善剤。

15. 11. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる、高血圧症に合併する糖尿病の予防・治療剤。

20. 12. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる、高血圧症に合併する高インスリン血症の予防・治療剤。

25. 13. 空腹時血糖値が126mg/dl以上の高血圧症患者の高血圧症治療用である、2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を含有してなる高血圧症の治療剤。

14. 空腹時血糖値が126mg/dl以上の高血圧症患者に2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロー-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩を投与することを特徴とする高血圧症の治療方法。

15. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするインスリン抵抗性の改善方法。

5 16. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする耐糖能異常の改善方法。

10 17. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする糖尿病の予防・治療方法。

15 18. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高インスリン血症の予防・治療方法。

20 19. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするインスリン抵抗性を伴う高血圧症の予防・治療方法。

25 20. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする耐糖能異常を伴う高血圧症の予防・治療方法。

21. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする糖尿病を伴う高血圧症の予防・治療方法。

22. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1,

2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] - 1 H  
-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与  
することを特徴とする高インスリン血症を伴う高血圧症の予防・治療方法。

23. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1,

5 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] - 1 H  
-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与  
することを特徴とする高血圧症に合併するインスリン抵抗性の改善方法。

24. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1,

10 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] - 1 H  
-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与  
することを特徴とする高血圧症に合併する耐糖能異常の改善方法。

25. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1,

15 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] - 1 H  
-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与  
することを特徴とする高血圧症に合併する糖尿病の予防・治療方法。

26. 2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1,

20 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] - 1 H  
-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の有効量を哺乳動物に投与  
することを特徴とする高血圧症に合併する高インスリン血症の予防・治療方法。

27. インスリン抵抗性改善剤を製造するための2-エトキシ-1-[ [2'  
- (5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル  
) ピフェニル-4-イル] メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-7-カルボン  
酸またはその塩の使用。

28. 耐糖能異常改善剤を製造するための2-エトキシ-1-[ [2'-(5

25 25-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフ  
エニル-4-イル] メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸または  
その塩の使用。

29. 糖尿病の予防・治療剤を製造するための2-エトキシ-1-[ [2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)

ビフェニル-4-イル] メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用。

30. 高インスリン血症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシー-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用。

31. インスリン抵抗性を伴う高血圧症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシー-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用。

32. 耐糖能異常を伴う高血圧症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシー-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用。

33. 糖尿病を伴う高血圧症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシー-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用。

34. 高インスリン血症を伴う高血圧症の予防・治療剤を製造するための2-エトキシー-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用。

35. 高血圧症に合併するインスリン抵抗性の改善剤を製造するための2-エトキシー-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル] -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩の使用。

36. 高血圧症に合併する耐糖能異常の改善剤を製造するための2-エトキシー-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル] -1H-ベンズイミダゾール

— 7—カルボン酸またはその塩の使用。

37. 高血圧症に合併する糖尿病の予防・治療剤を製造するための2—エトキシ—1—[ [2'—(5—オキゾ—2, 5—ジヒドロ—1, 2, 4—オキサジアゾール—3—イル) ビフェニル—4—イル] メチル] —1H—ベンズイミダゾ—5—ル—7—カルボン酸またはその塩の使用。

38. 高血圧症に合併する高インスリン血症の予防・治療剤を製造するための2—エトキシ—1—[ [2'—(5—オキゾ—2, 5—ジヒドロ—1, 2, 4—オキサジアゾール—3—イル) ビフェニル—4—イル] メチル] —1H—ベンズイミダゾ—ル—7—カルボン酸またはその塩の使用。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/12579

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.C1<sup>7</sup> A61K31/4245, A61P3/10, 5/50, 9/12//C07D413/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1<sup>7</sup> A61K31/4245, A61P3/10, 5/50, 9/12//C07D413/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/092081 A1 (MERCK & CO., LTD.), 21 November, 2002 (21.11.02), (Family: none)	1-13,27-38
X	WO 00/66161 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 09 November, 2000 (09.11.00), & BR 2000010084 A & EP 1197223 A1 & JP 2001-10975 A & NO 2001005257 A	1-13,27-38
X	JP 2000-159671 A (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 13 June, 2000 (13.06.00), (Family: none)	1-13,27-38

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 February, 2003 (14.02.03)

Date of mailing of the international search report  
04 March, 2003 (04.03.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12579

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/37688 A2 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 16 October, 1997 (16.10.97), & CA 2241466 A & AU 9721780 A & CN 1215338 A & EP 914158 A2 & BR 9708517 A & EP 1192951 A2 & JP 9-323940 A & US 6432996 A & US 6107323 A & NO 9804123 A	1-13,27-38
X	WO 97/02032 A1 (MERCK & CO., INC.), 23 January, 1997 (23.01.97), & CA 2224451 A & AU 9662916 A & EP 835106 A1 & JP 11-508894 A	1-13,27-38
X	EP 628313 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 14 December, 1994 (14.12.94), & JP 7-53373 A & EP 753301 A1	1-13,27-38
P,X	WO 02/034263 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 02 May, 2002 (02.05.02), & JP 2002-201128 A & AU 2002010925 A	1-13,27-38
P,X	WO 02/015935 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 28 February, 2002 (28.02.02), & JP 2002-138054 A & AU 2001080135 A	1-13,27-38
X	WO 01/060362 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 23 August, 2001 (23.08.01), & EP 1262180 A1 & AU 2001034088 A & JP 2001-302512 A & NO 2002003913 A	1-13,27-38
X	WO 01/005428 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 25 January, 2001 (25.01.01), & JP 2001-89393 A & EP 1197226 A1	1-13,27-38
X	WO 00/48634 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 24 August, 2000 (24.08.00), & JP 2000-302695 A & EP 1153613 A1	1-13,27-38
X	WO 99/44590 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 10 September, 1999 (10.09.99), & CA 2318446 A & AU 9927451 A & JP 11-315034 A & ZA 9901706 A & BR 9908474 A & EP 1058541 A1 & NO 2000004350 A	1-13,27-38

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/12579

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 14-26

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claims 14 to 26 is relevant to methods for treatment of the human body by therapy.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl' A61K31/4245, A61P3/10, 5/50, 9/12 // C07D413/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl' A61K31/4245, A61P3/10, 5/50, 9/12 // C07D413/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/092081 A1(MERCK & CO., LTD.) 2002.11.21 (ファミリーなし)	1-13, 27-38
X	WO 00/66161 A1(TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2000.11.09 & BR 2000010084 A & EP 1197223 A1 & JP 2001-10975 A & NO 2001005257 A	1-13, 27-38
X	JP 2000-159671 A(TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2000.06.13 (ファミリーなし)	1-13, 27-38

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.02.03

国際調査報告の発送日

04.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 9159

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 97/37688 A2 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 1997.10.16 & CA 2241466 A & AU 9721780 A & CN 1215338 A & EP 914158 A2 & BR 9708517 A & EP 1192951 A2 & JP 9-323940 A & US 6432996 A & US 6107323 A & NO 9804123 A	1-13, 27-38
X	WO 97/02032 A1 (MERCK & CO., INC.) 1997.01.23 & CA 2224451 A & AU 9662916 A & EP 835106 A1 & JP 11-508894 A	1-13, 27-38
X	EP 628313 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 1994.12.14 & JP 7-53373 A & EP 753301 A1	1-13, 27-38
PX	WO 02/034263 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2002.05.02 & JP 2002-201128 A & AU 2002010925 A	1-13, 27-38
PX	WO 02/015935 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2002.02.28 & JP 2002-138054 A & AU 2001080135 A	1-13, 27-38
X	WO 01/060362 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2001.08.23 & EP 1262180 A1 & AU 2001034088 A & JP 2001-302512 A & NO 2002003913 A	1-13, 27-38
X	WO 01/005428 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2001.01.25 & JP 2001-89393 A & EP 1197226 A1	1-13, 27-38
X	WO 00/48634 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2000.08.24 & JP 2000-302695 A & EP 1153613 A1	1-13, 27-38
X	WO 99/44590 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 1999.09.10 & CA 2318446 A & AU 9927451 A & JP 11-315034 A & ZA 9901706 A & BR 9908474 A & EP 1058541 A1 & NO 2000004350 A	1-13, 27-38

## 第一欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT第17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 14-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲 14-26 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第二欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**